

第 8 号様式

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	向井 智哉
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Various meteorological conditions exhibit both immediate and delayed influences on the risk of stroke events: The HEWS-stroke study (脳卒中発症には気象変化が即時的、遅発的に影響する)			
論文審査担当者			
主 査	教授	田中 純子	印
審査委員	教授	木原 康樹	
審査委員	教授	烏帽子田 彰	
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>気象と脳血管障害（脳卒中）の発症に関しては以前より様々な研究がなされている。季節変動が脳卒中発症に関連すると言われており、日本の研究では冬に多く、夏に少ないとされている。また、低気圧であると非ラクナ梗塞が増え、高気圧であると脳出血が増えるという研究もある。これらは発症当日の気象条件と脳卒中発症を検討した研究であり、気象変化と脳卒中発症を検討したものはこれまで認めない。我々は既報にて、症例数が限られた検討ではあるが発症 4 日前から 3 日前にかけて気温が変化すると脳梗塞の発症が多いことを示した。本研究の目的は、気象変動と脳卒中発症に関し、より多くの症例に基づく検討を行うことである。</p> <p>本研究は多施設、後ろ向き研究であり、対象は 2012 年 1 月から 2013 年 12 月に広島県内の 7 つの医療機関に脳卒中にて入院した患者である。気象庁より発表された気温、気圧のデータをもとに発症当日の気温、気圧とこれらの 7 日以内の変化と脳卒中発症との関連を検討した。気温は湿度にて補正した THI (thermo-hydrological index) 値を使用した。発症当日の THI を T_0 とし 5 分位を EL ($\leq 7.9^\circ\text{C}$)、L ($8.0\text{--}12.7^\circ\text{C}$)、I ($12.8\text{--}18.6^\circ\text{C}$)、H ($18.7\text{--}23.7^\circ\text{C}$)、EH ($\geq 23.8^\circ\text{C}$) とした。発症当日の気圧を P_0 とし、EL ($\leq 1006.6\text{ hPa}$)、L ($1006.7\text{--}1010.7\text{ hPa}$)、I ($1010.8\text{--}1014.6\text{ hPa}$)、H ($1014.7\text{--}1019.1\text{ hPa}$)、EH ($\geq 1019.2\text{ hPa}$) とした。脳卒中発症日との関連を線形回帰分析にて検討した。次に、発症する 7 日前から 6 日前の気温変化を $T_6\text{--}T_7$ とし、同様に $T_5\text{--}T_6$、$T_4\text{--}T_5$、$T_3\text{--}T_4$、$T_2\text{--}T_3$、$T_1\text{--}T_2$、$T_0\text{--}T_1$ とした。また同様に気圧変化に関し、$P_6\text{--}P_7$、$P_5\text{--}P_6$、$P_4\text{--}P_5$、$P_3\text{--}P_4$、$P_2\text{--}P_3$、$P_1\text{--}P_2$、$P_0\text{--}P_1$ を算出した。気温変化に関しては更に 5 分位とし、EC ($\leq -0.99^\circ\text{C}$)、C ($-0.98\text{--}-0.21^\circ\text{C}$)、U ($-0.20\text{--}0.31^\circ\text{C}$)、W ($0.32\text{--}0.98^\circ\text{C}$)、EW ($\geq 0.99^\circ\text{C}$) とした。気圧変化に関しては同様に ED ($\leq -2.8\text{ hPa}$)、D ($-2.79\text{--}-0.70\text{ hPa}$)、U ($-0.69\text{--}1.00\text{ hPa}$)、In ($1.01\text{--}3.20\text{ hPa}$)、EIn ($\geq 3.21\text{ hPa}$) とした。脳梗塞、脳出血発症に関し、当日気温とその 7 日以内の変化あるいは気温について多変量 Poisson 回帰分析を行い Risk ratio (RR)、95% 信頼区間 (95% CI) を算出した。</p> <p>対象患者は 3935 名であった。男性は 2325 名で平均年齢は 73.5 歳であった。脳梗塞が</p>			

3197 名で脳出血は 738 名であった。脳梗塞は発症当日の気温との関連はなかったが、脳出血は暖かい日で発症が少なかった ($r^2=0.013$, $p<0.001$)。脳梗塞は低気圧の日で少なく ($r^2=0.009$, $p<0.001$)、脳出血は高気圧の日で多かった ($r^2=0.002$, $p=0.035$)。脳梗塞は発症前日から当日にかけて気温が変化すると増加した (T_0-T_1 EC, RR 1.19, 95% CI 1.05 to 1.34; W, RR 1.16, 95% CI 1.04 to 1.30; and EW, RR 1.16, 95% CI 1.03 to 1.31)。発症 5 日前から 4 日前にかけて気温が下がった時に脳梗塞発症が増える傾向であった (T_4-T_5 C, RR 1.11, 95% CI 0.99 to 1.25)。脳出血は高気温の日において少なかった (T_0 EH, RR 0.72, 95% CI 0.54 to 0.95)。また発症 5 日前から 4 日前にかけて気温が低下した時に多く発症した (T_4-T_5 EC, RR 1.33, 95% CI 1.03 to 1.71)。気圧変化と脳卒中発症頻度には関連は認めなかった。

発症 5 日前から 4 日前にかけて気温が低下した時に、有意差は認められないがつかないものの、脳梗塞が増加する傾向を認めた。気温変化後に脳梗塞発症が遅発的に増加する原因としては、血液の凝固系が亢進し血栓が形成されるのに時間を要する掛かる可能性が考えられ、それが 5 日前から 4 日前のタイミングと考えられた。しかしながら、前日から当日にかけて気温が変化すると脳梗塞発症は有意をもって増加しており、即時的な影響が示された。病型毎の検討を行う場合、アテローム血栓性脳梗塞の様にプラーク形成が関連する病態では更に長い時間経過での検討が必要である可能性がある。またラクナ梗塞は、高血圧の関与が大きいとされているため気温や気温変化の影響を受ける可能性がある。このように本論文は外因的要因を検討しているが、フラミンガムリスクスコアのような内因的要因が外因的要因に変容する可能性を指摘する。

また気温変化後に脳出血発症が遅発的に増加する原因としては、上記の機序以外に血圧上昇、交感神経の興奮や脈拍増加の影響が出るには数日の時間を要する可能性が考えられた。気象条件と脳卒中発症に関する研究は、衣食住の改善（防寒着、減塩食や降圧剤の開発、住環境の整備）などを背景とした交絡要因となり背景に、従来に比しアウトカムに統計学的に有意な関連性を指摘差がつきにくくなっていると考えられるが、本論文と同様の検討をより自然環境の厳しい地方で行うことによりとより顕著な傾向が検出できる可能性も示唆されたがある。

以上の結果より、本論文は、専門医により診断された精度の高い患者情報をもとに脳梗塞・脳出血発症と気象変化の即時的、遅発的関連性とその影響について総合モデルを用いた考察を加え初めて明らかにした、総合的考察を加えた初めての論文である。本研究の知見は脳卒中の発症予防における患者教育や啓発に有効と考えられ、今後の脳卒中治療に寄与するものと評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が向井智哉に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値があるものと認めた。

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	向井 智哉
学 位 授 与 の 条 件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論 文 題 目 Various meteorological conditions exhibit both immediate and delayed influences on the risk of stroke events: The HEWS-stroke study (脳卒中発症には気象変化が即時的、遅発的に影響する)			
最終試験担当者			
主 査	教授	田中 純子	印
審査委員	教授	木原 康樹	
審査委員	教授	烏帽子田 彰	
〔最終試験の結果の要旨〕			
判 定 合 格			
上記 3 名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成 29 年 8 月 3 日の第 70 回広島大学研究科発表会（医学）及び平成 29 年 8 月 3 日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。			
1 統計解析手法の詳細 2 他の疫学研究との比較 3 気象変動がホメオスターシスに影響を及ぼす機序 4 脳梗塞病型ごとの検討 5 住環境や防寒着などの影響 6 本論文結果の臨床的応用			
これらに対し極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関連事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。			